

高品質で安価な 再生医療用細胞

～脱分化脂肪細胞(DFAT)～

脂肪細胞から多能性をもつ脱分化脂肪細胞(DFAT*)を誘導する技術を開発。均質な間葉系幹細胞(MSC)代替細胞として再生医療へ臨床応用を目指します。

* DFAT (ディーファット):Dedifferentiated fat cells

日本大学
医学部医学科

教授
松本太郎



日本大学医学部卒。学位(医学博士)取得後、スウェーデン・ウプサラ大学に留学し、血管新生分子メカニズムの研究に従事。日本大学生物資源科学部の加野浩一郎教授とともにDFATを開発し、臨床応用に向けた橋渡し研究を学部横断的に実施している。日本内科学会総合内科専門医、日本再生医療学会再生医療認定医、日本再生医療学会評議員等を歴任。

ポイント

- MSCが抱える「品質のばらつき」・「高コスト」などの課題を克服する実用性の高いMSC代替細胞
- 重症下肢虚血に対する自家DFAT移植による世界初の臨床研究を実施中(AMED再生医療実用化研究事業)

こんな研究や開発ニーズに

- DFAT細胞治療薬の社会実装を目指した研究開発
- 歯科・獣医科領域疾患に対する臨床応用
- 効率的製造法、大量培養、培養自動化などの研究開発
- DFATベンチャー設立に向けたチームアップ

重症下肢虚血に対する脱分化脂肪細胞を用いた自家細胞医薬品の開発

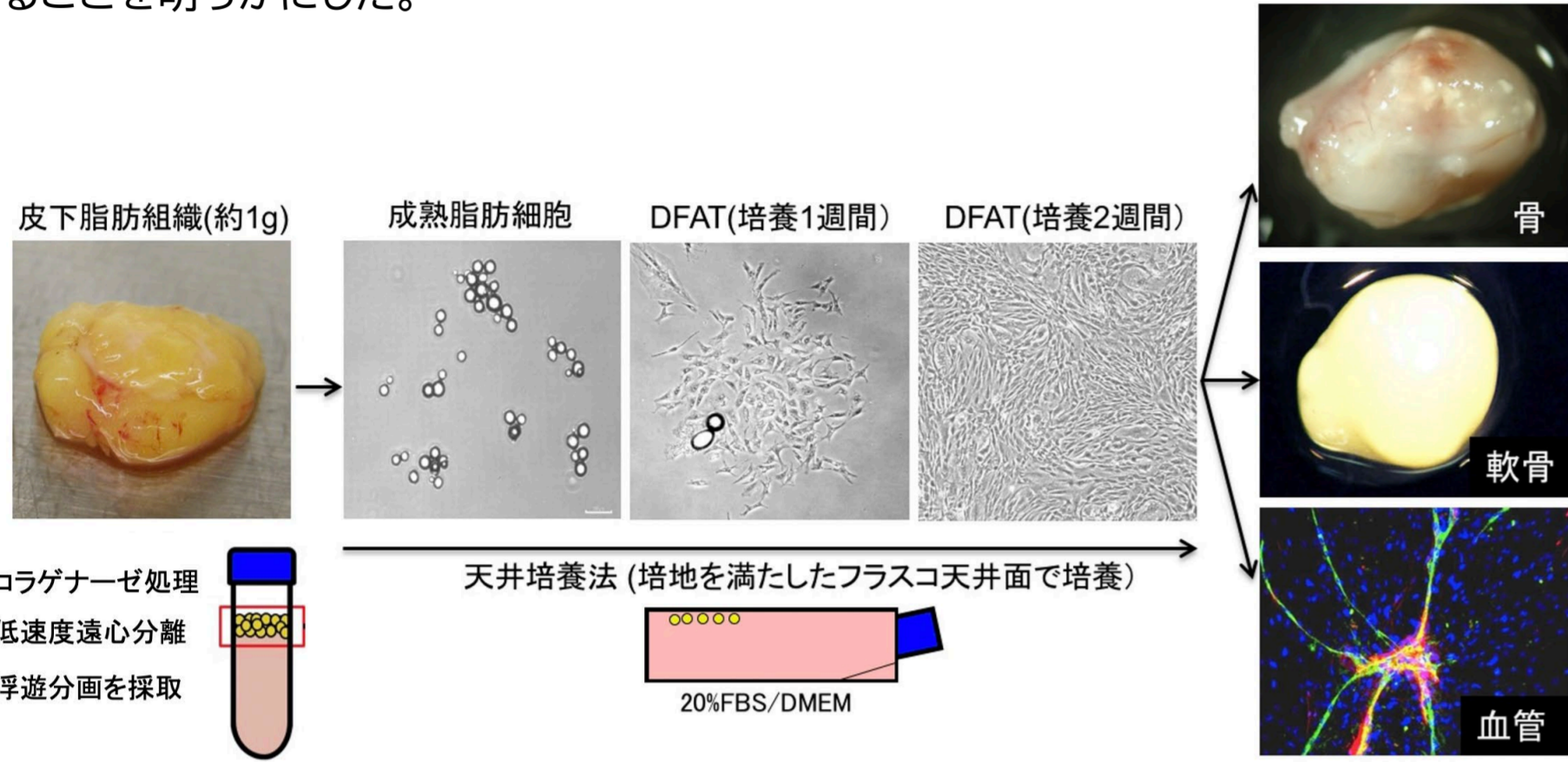
日本大学 医学部 教授 松本 太郎

緒言

脱分化脂肪細胞(Dedifferentiated fat cells: DFAT)

間葉系幹細胞(MSC)はヘテロな細胞集団で、その品質は個体差が大きく、高齢者や糖尿病患者ではその性能が低下することが明らかになっている。したがって患者を選ばず、均質で安定した性能を示すMSCを製造する技術が望まれる。

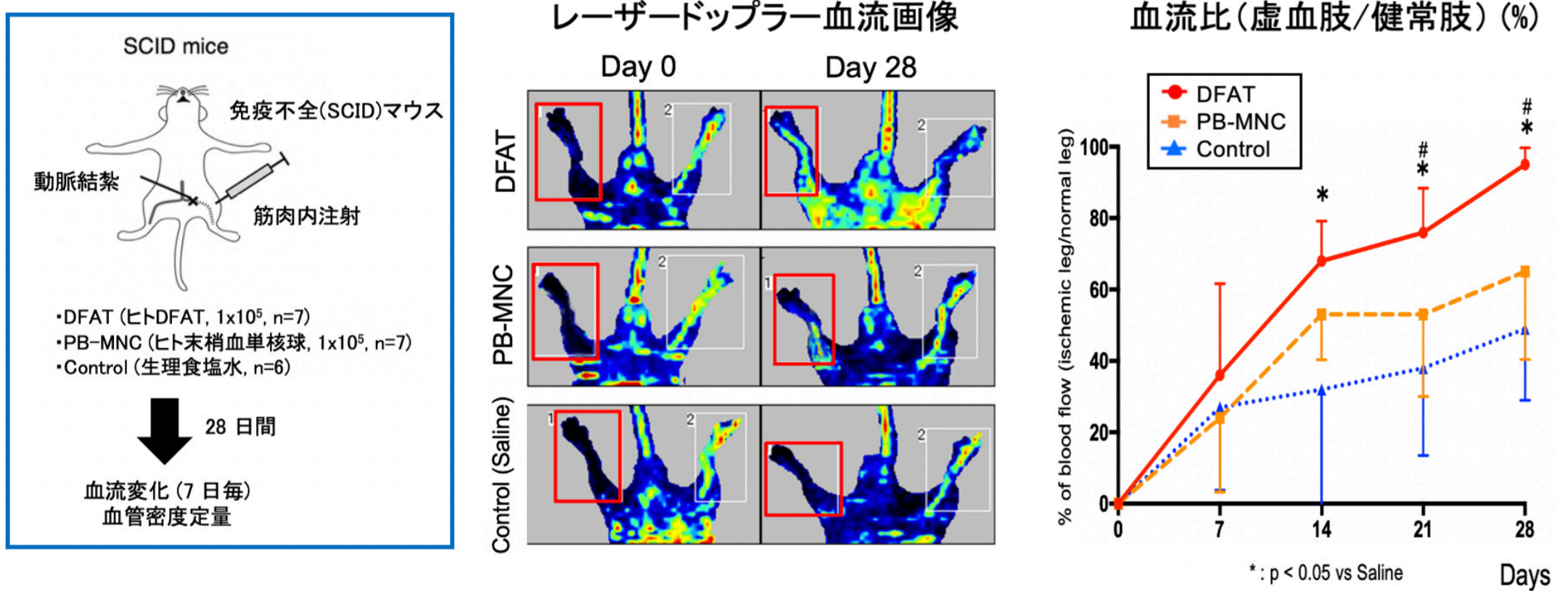
我々の研究グループでは、脂肪組織から単離した成熟脂肪細胞を天井培養という方法で培養することによって得られる細胞群(脱分化脂肪細胞:DFAT)がMSCに類似した高い増殖能と多分化能を獲得することを明らかにした。



Matsumoto T, Kano K, et al. J Cell Physiol 215:210, 2008

DFATの血管新生作用

- 種々の血管新生因子を分泌(特にHGF, VEGF, SDF-1, Leptinの分泌が高い)
- 血管構成細胞(ペリサイト、血管内皮細胞)への分化能
- 各種虚血モデル動物(マウス、ウサギ、ブタ)への移植実験にて血流改善・血管増生作用
- SCIDマウス下肢虚血モデルに対し、ヒトDFAT移植群は、生理食塩水投与群やヒト末梢血単核球移植群に比べ有意な血流改善作用(非臨床POC)【下図】



Watanabe H, Matsumoto T, et al. Sci Rep 10:9211, 2020

結果

重症下肢虚血に対する自家DFAT移植によるFirst-in-Human臨床研究

試験デザイン:
単一群、非盲検、非対照、用量漸増

対象疾患:
閉塞性動脈硬化症(ASO)に起因する重症下肢虚血(CLI)

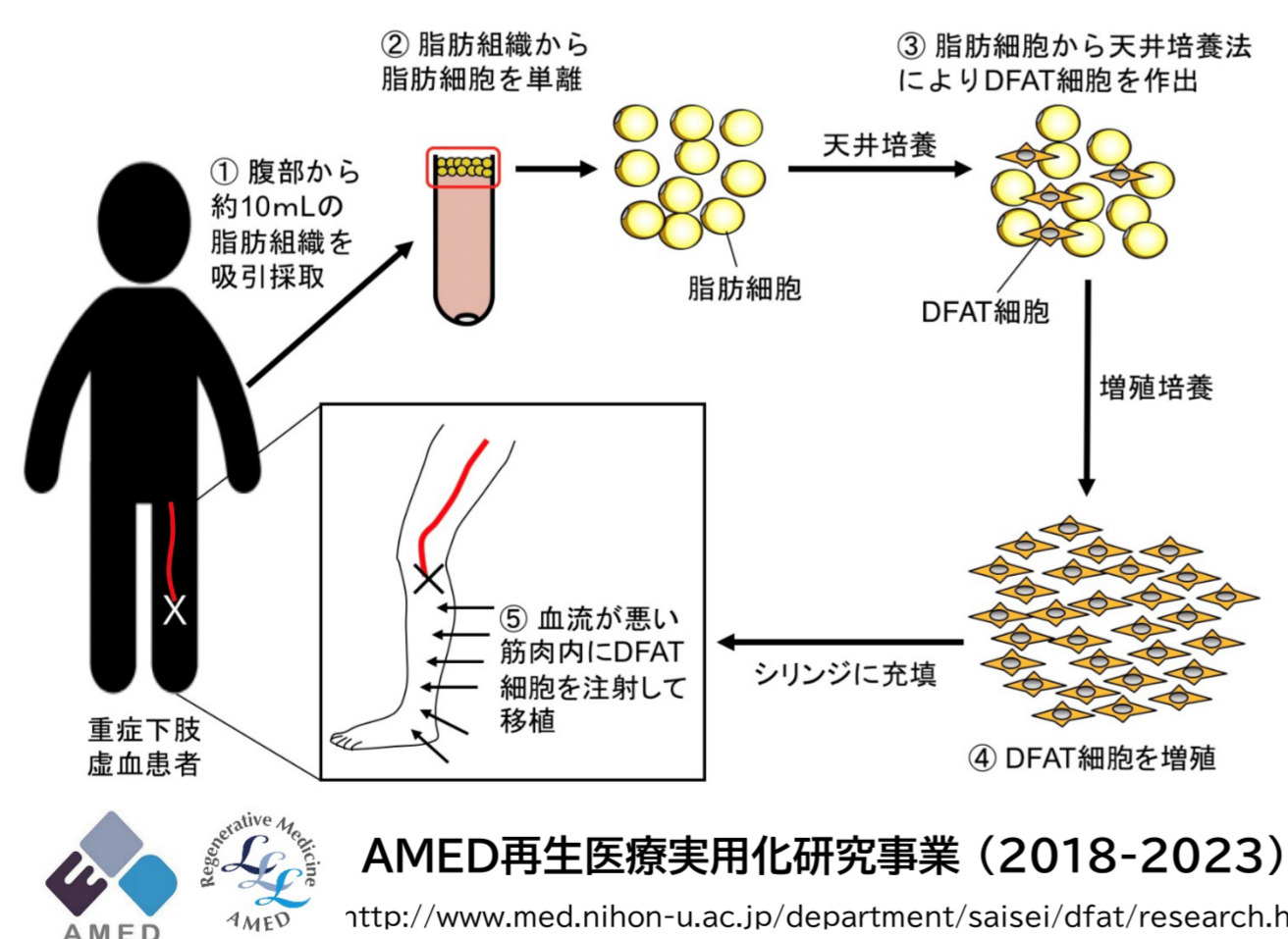
目標症例数:
4名(低用量群2名, 高用量群2名)

介入方法:
虚血肢へ自家DFATを筋肉内注射する(低用量: 1×10^5 /kg, 高用量: 3×10^5 /kg)

一次エンドポイント:
安全性(有害事象), 観察期間: 52週

二次エンドポイント:
有効性, 観察期間: 4, 12, 24, 36, 52週

試験開始日:
2020年2月~



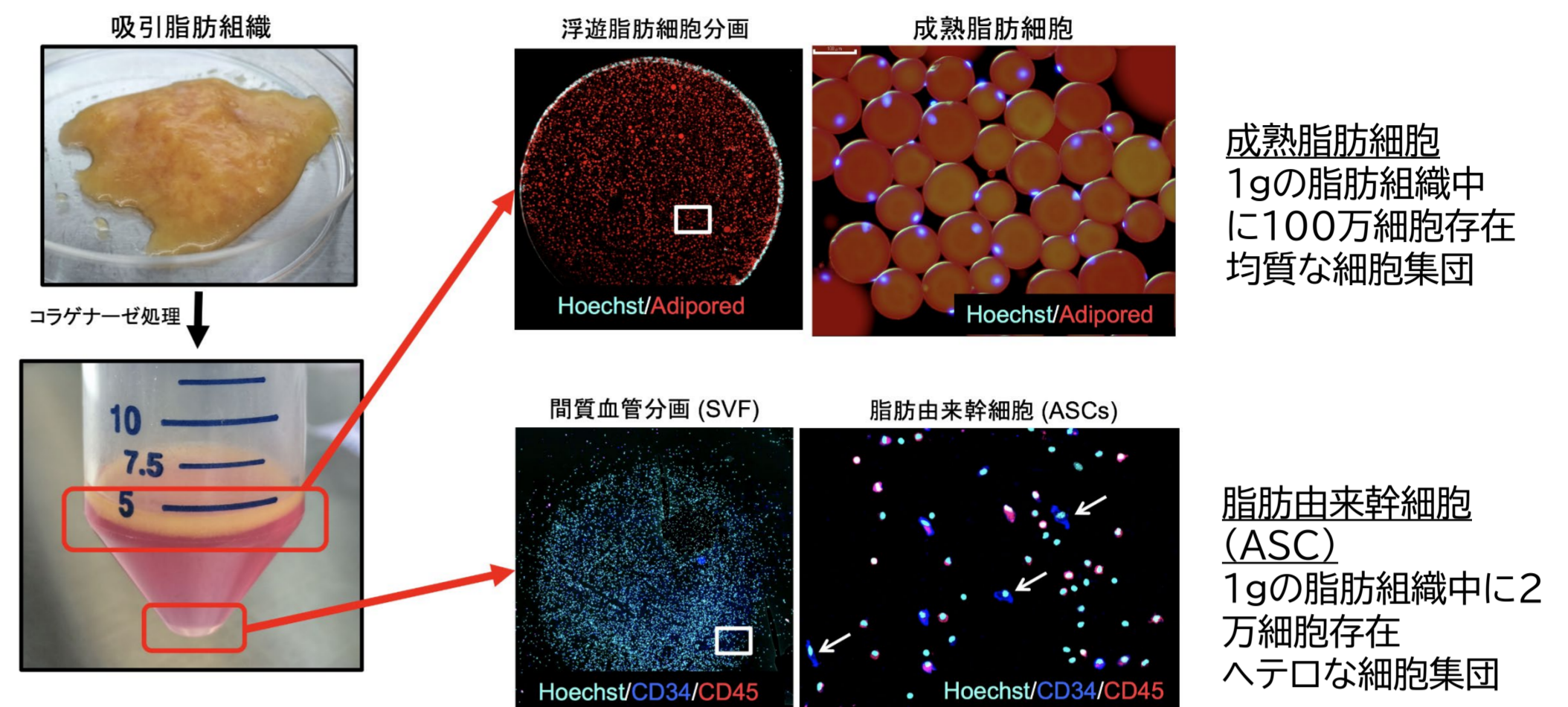
- 生物由来原料基準に適合した臨床グレードDFATの製造法・規格を確立済
- 臨床研究で使用するDFATの品質・安全性に関してPMDA合意取得済
- 重症下肢虚血に対する自家DFATを用いたFirst-in-Human臨床研究を実施中

まとめ

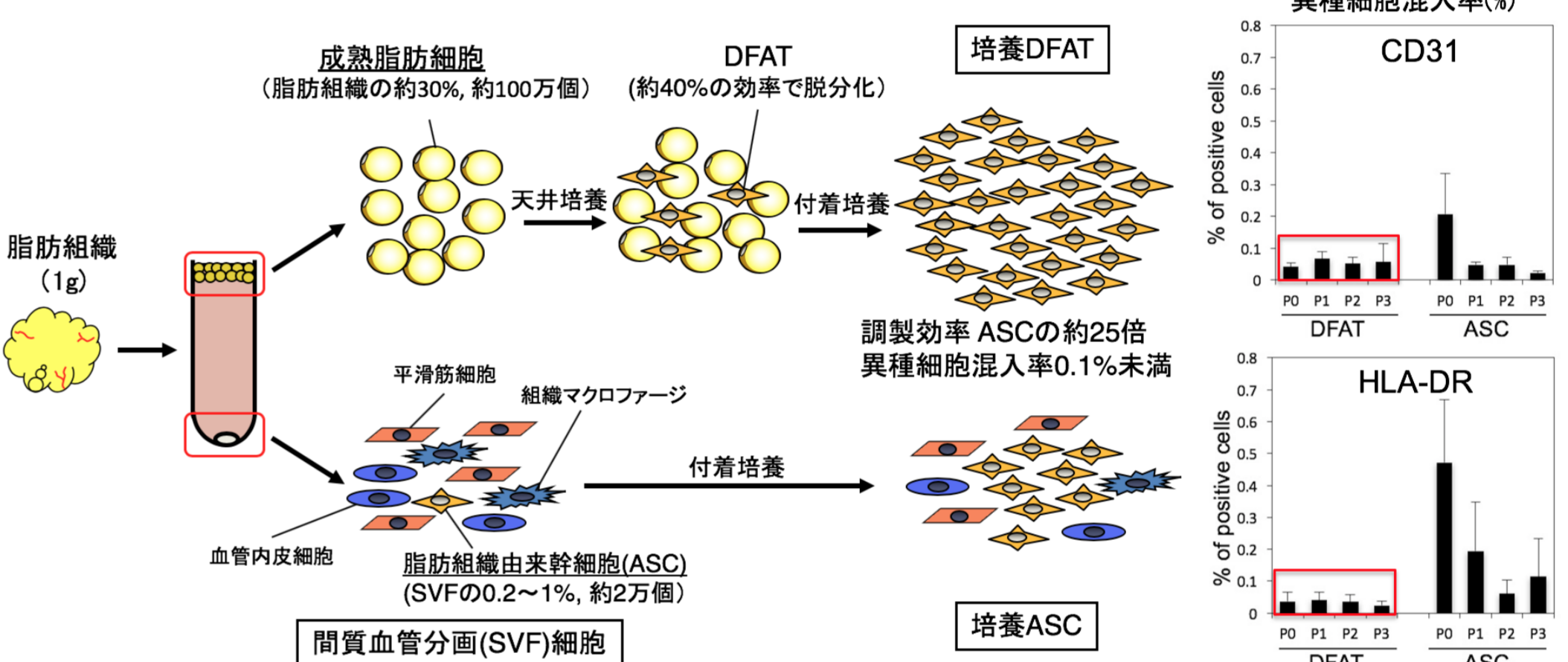
- DFATは、成熟脂肪細胞を天井培養という方法で培養することにより得られるMSCに類似した多能性細胞である
- DFATはドナー年齢や基礎疾患に影響されず、10mL以下の脂肪組織から高純度のMSC用細胞を短期間に作れるといった特長がある
- DFATは、MSCが抱える「品質のばらつき」「侵襲性の高さ」「高コスト」といった問題点を解消するポテンシャルがある
- 現在、重症下肢虚血に対する自家DFAT細胞治療のFIH臨床研究を実施し、安全性と高い有効性が示されている

治療用細胞としてのDFATの利点

脂肪由来幹細胞(ASC)との細胞原料の違い



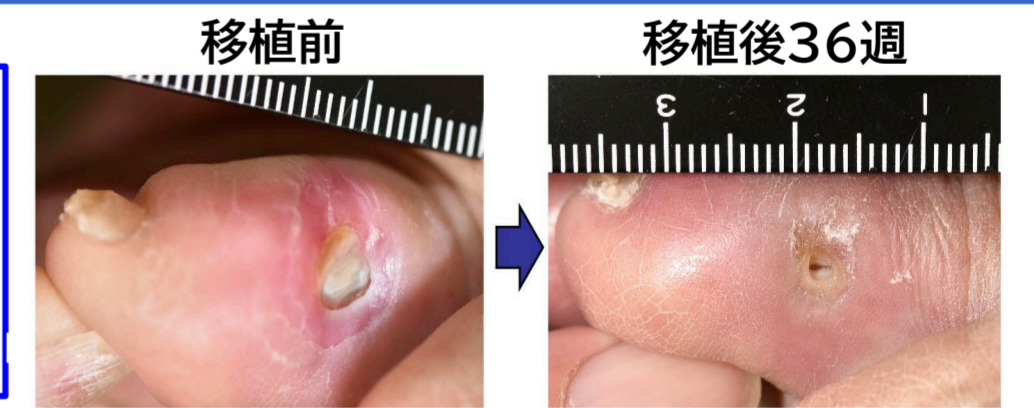
脂肪由来幹細胞(ASC)との調製効率・細胞純度の違い



- **ドナー年齢や基礎疾患に影響されず調製可能**
80歳以上の高齢者、糖尿病、骨粗鬆症患者からも多分化能を有した細胞を調製できる。患者年齢や基礎疾患に左右されない高品質な自家細胞治療薬としての開発が可能
- **少量のサンプルから高効率に大量調製可能**
5 mLの脂肪組織から3週間で5億個(5×10^8)の細胞を調製できる。先行するMSCによる細胞治療をより患者の負担が少なく、高効率で安価なものとして代替できる可能性
- **初代培養から均質な細胞が得られる**
異種細胞の混入率は初代培養から0.1%未満と均質性が高いため、培養早期(第1継代)に移植可能。細胞純度が高いMSC様細胞を短期間、低コストで製造できる

臨床研究第1症例の経過

74歳・女性
Fontaine IV度, Rutherford 5群
糖尿病, 高血圧症, 慢性腎不全(血液透析)
喫煙なし
皮膚潰瘍(左IV趾)
DFAT low dose (1×10^5 /kg) 筋注



評価項目	移植前	移植後4週	移植後12週	移植後24週	移植後36週	移植後52週
有害事象	—	なし	なし	なし	なし	なし
皮膚潰瘍サイズ	10 mm	7 mm	7 mm	4 mm	3 mm	1 mm
足関節上腕血圧比(ABI)	0.44	0.55	0.56	0.61	0.55	0.58
経皮酸素分圧(TcPO ₂)	24 mmHg	38 mmHg	57 mmHg	55 mmHg	60 mmHg	61 mmHg
疼痛スケール(VAS) 0~100: 無痛~最大の痛み	66	55	47	16	6	0
6分間歩行試験 最大歩行距離(ACD)	60 m	192 m	6分間歩行可	6分間歩行可	59 m (坐骨神経痛)	6分間歩行可
6分間歩行試験 跛行出現距離(ICD)	29 m	180 m	6分間歩行可	6分間歩行可	38 m (坐骨神経痛)	6分間歩行可

- 全観察期間において有害事象なく、高い治療効果が認められた

社会実装に向けた工程表

